

The invention relates to a device for the parallel incubation of solutions.

Favored one by promising developments and research results rises the interest at biological, biochemical and organic-chemical processes and method continuous. Both for expensive research projects and for the industrial production and analysis of biological or chemical substances a ever faster processing of a steady rising number of samples becomes required. This increasing need requires efficient and inexpensive methods, which are feasible parallel for as much as possible samples. Simultaneous one will attempted to reduce the amount necessary for the method at biological and chemical substances to a minimum.

Instead of single test tubes meanwhile usually many small reaction tanks become matrixförmig disposed reaction units combined. A still other going miniaturization of the single reaction tanks becomes achieved by the fact that small recessed cavities in a plate become used as reaction cavities. Such titer plates can for example from a photo-structured glass plate, and/or, a surface treated plastic plate exist. There is also titer plates known, with which a chip made from silicon exhibits a large number small, regular disposed cavities. For some applications it is favourable, if the single reaction cavities exhibit a complex moulding. Depending upon the characteristic dimensions of the titer plate this becomes also referred as microtitre plate or nano-titer plate. The single reaction cavities exhibit thereby for samples useful volumes within the range of Milliliter up to some micro litres, with nano-titer plates become volumes within the nano-litre range achieved.

In this way achieved miniaturization a possible increased parallelism of single method steps and reduced the simultaneous continuous resulting costs for the procurement and/or. Disposal of the chemical substances and solvents spent thereby.

Also under the rising sample throughput as comprising an automation of single method steps as possible is necessary. Above all continuous recurrent processes, for example the filling and deflation single reaction cavities, become usually complete automated performed. Single reaction cavities, whole titer plates as well as the devices and apparatuses required in the method must make therefore also by their moulding an automated handling possible of the samples during the method.

The smaller the useful volume single reaction cavities is all the stronger, can affect arising evaporation effects the procedure, and/or. quantitative analyses falsify. Disturbing evaporation effects arise in particular during the incubation of samples with elevated temperature. If the single sample volume on few micro litres and fewer reduced becomes, then an incubation is not possible with low temperatures an almost complete water vapour atmosphere satisfied by approximately 40 DEG C and without ullage.

It is known that by a cover arising evaporation effects reduced put on the titer plate to become to be able. With sample volumes of some micro litres and in amplified measures with still smaller sample volumes however a liquid transport from reaction cavities in adjacent in each case

cavities, favored by high capillary forces, arises, so that a dense closure of all single reaction cavities can become only with disproportionately high machine effort an achieved. Cover a resting upon spacers cannot prevent an ullage single sample quantities. Even if the incubation in an almost satisfied water vapour atmosphere becomes made, a liquid transport cannot become from the single reaction cavities sufficient prevented by a placed cover.

Object of the invention is it to out-arrange a device of the genus initially specified in such a way that prevented at as small an manufacturing expenditure as possible evaporation effects become from single reaction cavities. The device is to make possible also a large automation of the necessary method steps.

The solution according to invention of this object is based on a device for the parallel incubation of solutions with a titer plate a female holding frame and with the titer plate a final, pressable cover plate dense in the holding frame.

Thus the titer plate becomes a dense final cover possible. The additional contact pressure is necessary and sufficient, in order to prevent an escape of evaporated solvents from by the titer plate, the holding frame and the cover plate the limited space. The distance of the top of the titer plate to the cover plate pressed on the holding frame is appropriately extremely small, a direct contact however not possible. By the small dimension of the thin air gap above the titer plate convection features become almost complete prevented. Without convection however hardly above all thereby favored evaporation effects arise. From this reasons takes place also no considerable liquid transport of sample substances or solvents from the single reaction cavities. Due to the very small air volume above the titer plate already short adjust themselves an equilibrium with a sufficient satisfied atmosphere after dense locking by the pressed cover plate. Such an equilibrium state restrains the additional evaporation of also easy volatile liquids, independent of the predetermined Inkubationstemperatur.

Preferably is provided that the holding frame exhibits the dimensions of the titer plate adapted, continuous recess underneath the titer plate, which is lockable dense by a vertical punch movable to the plane of the titer plate. A substantial prerequisite for an efficient and inexpensive execution of the parallel incubation of biological or chemical samples is large automation of all single method steps. Therefore the sample material or the used solvent is to be sucked off downward with a titer plate, limited with which the single reaction cavities are downward only by a filter structure soil, possible. By the corresponding adapted recess in the holding frame an inserted titer plate from above can become filled and downward emptied, without the titer plate must become moved or from the holding frame remote.

Beside the actual incubation to it subsequent method steps can become so also as for example quantitative analyses complete automated performed. There because of the small sample volume in the single reaction cavities already smallest influences of noise the result sensitive to falsify could do are particularly favourable it that becomes avoided thereby each unnecessary contact with the titer plate.

During the incubation the movable punches dense underneath the titer plate mounted becomes. In same way as the cover plate of the reduced movable punches the completed air volume below

the titer plate and prevented thereby evaporation effects as well as transportation phenomena of the filled up sample substances and the solvent.

The punch can become automated again remote moved to the position planned for it and. The whole holding frames with the inserted titer plates removed can be re-used and in other laboratory instruments.

An embodiment of the invention thought according to is provided that the cover plate is pressable dense on the holding frames, by screwing, feather/spring or clamping devices.

In response of the respective properties of the sample and the used solvent at least necessary contact pressure of the cover plate can vary. Simultaneous one is however favourable for an automated handling of the device a simple and rapid releasable shutter mechanism. Particularly by a screw connection of the cover plate with the holding frame the titer plate becomes also sufficient dense completed during a prolonged continuous incubation with greatly increased temperature.

In accordance with an advantageous embodiment of the invention thought is provided that the holding frame exhibits devices to the temperature control. Many biological or chemical processes become influenced of the ambient temperature. A controlled and reproducible incubation of the samples is therefore often possible only if the temperature of the titer plate can become predetermined. If a device not kept at a moderate temperature becomes the incubation in an incubator with already elevated temperature introduced, then it lasts corresponding prolonged depending upon temperature difference, until itself an equilibrium state has adjusted. Already small temperature gradients within a titer plate favour however evaporation effects as well as transportation phenomena and lead to a mutual interference adjacent reaction cavities.

Through in the holding frame located devices to the temperature control an uniform and a constant temperature that can become direct resting upon titer plate ensured. Forced temperature changes, as they arise for example to onsets and at the end of an incubation, can become thereby substantial rapid and controlled achieved.

Preferably is provided that the cover plate exhibits devices to the temperature control. The temperature of the titer plate can become also over an heatable cover plate controlled. It is also possible to suppress by an increase of the temperature of the cover plate a condensation of sample material and solvent at the underside of the cover plate. By the fact becomes prevented in particular that evaporated solvent settles at the underside of the cover plate and single drops fall then uncontrolled on the titer plate.

If an essentially transparent cover plate becomes used, prevented can become by a corresponding predetermined temperature of the cover plate fittings of the cover plate, so that the single reaction cavities of the titer plate are observable at any time free. Thus for example optical analysis methods are possible during an incubation without the previous decrease of the cover plate.

Preferably is provided that the holding frame beside the titer plate exhibits gutter-like recesses to the uptake of liquid solvent. After the filling of a titer plate with sample material and solvent an evaporated certain quantity of liquid, so that an equilibrium with the then sufficient satisfied atmosphere direct adjusts itself above the titer plate. Even if because of the small air volume above the titer plate only small quantities of liquid evaporate, then this can single reaction cavities quantitative evaluations strong because of the likewise very small capacity nevertheless impair or make impossible. However if liquid solvent becomes into the gutter-like recesses filled before the insertion or fillings of the titer plates, then this quantity of liquid contributes proportionately equally to the evaporation. The dimensions of the gutter-like recesses can become so selected that the liquid whole predominant from the gutter-like recesses, necessary for a satisfied atmosphere, evaporates. Evaporation effects from single reaction cavities of the titer plate out can do thereby additional reduced, and/or. almost complete prevented becomes.

An embodiment of the invention thought according to is provided that the cover plate exhibits recesses above the titer plate to the uptake of solvents. In such a recess for example a fleece soaked with solvent can become mounted. In this way a relative large supply at solvents is available within the small completed air volume. By the surface structure of the fleece evaporating of the liquid located therein becomes promoted. Simultaneous one becomes an unwanted Herabtropfen on the titer plate prevented.

Favourable way is provided that several titer plates are lockable next to each other in the holding frames insertable and from a pressable cover plate dense. Due to the small dimensions single reaction cavities relative many reaction cavities can be already disposed on a small titer plate. The manufacturing expenditure and the manufacturing costs rise with increased size of the titer plate strong. It is therefore favourable in principle, instead of using single, as large a titer plate as possible several small and better manageable titer plates simultaneous. In this way one can become much large number single reaction cavities parallel used with only little increased effort.

The common cover plate pressed on the holding frames includes each titer plate single. A liquid or a gas exchange between adjacent titer plates is not possible. With several small titer plates the segment by segment divided air volume is small above each titer plate corresponding, so that only little liquid can evaporate.

In accordance with a favourable embodiment of the invention thought is provided that those a titer plate are associated movable punch in each case as stempelförmige formations of a common bottom plate performed. The continuous recesses of the holding frame underneath each titer plate can become so simple and complete automizable released and again sealed. Expensive devices to the controlled alignment and movement of single punches are unnecessary thereby. The respective stroke is all punches common, so that each titer plate has essentially identical environmental conditions during the incubation.

Other advantageous embodiments of the invention thought are subject matter of other Unteransprüche.

Subsequent ones become embodiments of the invention more near explained, which are in the drawing shown.

It shows:

Fig. 1 a section by several titer plates a female holding frame,

Fig. 2 a section by a similar implemented holding frame with a cover plate attached to it,

Fig. 3 a section by an holding frame with several recesses to the uptake of liquids,

Fig. 4 a section by an holding frame, mounted with which a fleece soaked with solvent is in a recess underneath the titer plate

Fig. 5 in Fig. 4 holding frames shown, whereby the fleece soaked with liquid is in a recess at the underside of the cover plate attached.

Into the Fig. 1 and 2 illustrated apparatus for the parallel incubation of solutions exhibits several titer plates 2 inserted into an holding frame 1. Each titer plate 2 rests upon thereby lateral projections 3 of the holding frame 1. Each titer plate 2 is 1 surrounded complete at their side surfaces thereby single of the holding frame. The top of the titer plates 2 is somewhat below the top edge of the holding frame 1. From above a continuous cover plate 4 on the holding frames becomes 1 pressed, so that each titer plate becomes 2 separate entrapped. Between the holding frame 1 and the cover plate 4 several seals are 5 mounted. Thus a sufficient seal of the single titer plates becomes already 2 achieved with relatively small contact pressure of the cover plate 4 on the holding frame 1. Additional ones become damages of the cover plate 4 by a direct contact with the holding frame 1 avoided.

Underneath each titer plate 2 continuous recesses are in the holding frame 1. These become 7 sealed by stempelförmige formations 6 of a continuous, integral bottom plate. Between the holding frame 1 and the stempelförmigen formations 6 of the integral bottom plate 7 likewise seals are 5 mounted. A titer plate 2 ambient air volumes above and underneath the titer plate 2 can become on a minimum reduced and dense completed in such a way.

The cover plate 4, the holding frame 1 and the integral bottom plate 7 become 8 compressed with continuous screw connections. This can become in simple manner for example by a thread staff and from both sides screwed on thumbscrews achieved. The distance of the continuous screw connections 8 from each other can become at the Anpressdruck of the cover plate 4 on the holding frames, at least necessary for the sufficient seal, 1 adapted. In a simple embodiment it is sufficient, if as in the Fig. 1 shown, at the corners each titer plate 2 in each case a continuous screw connection 8 provided is.

The integral bottom plate 7 can become from form-stable material prepared, so that their attachment at the holding frame requires 1 only little effort. In Fig. 2 is a therefore easy modified embodiment in Fig. 1 illustrated apparatus shown, are 8 provided with which only at the outsides of the holding frame 1 several continuous screw connections. The cover plate 4 can be pressed additional with single screw connections 9 on the holding frame 1. Instead of an integral bottom plate 7 with stempelförmigen formations 6 also the use of several punches is more conceivable, which are 7 mounted on a common bottom plate.

In the Fig. 3 shown holding frame 1 ' exhibits gutter-like recesses 10, which are the inserted titer plate 2 ambient disposed. The capacity of the gutter-like recesses 10 is so dimensioned with the fact that the portion of the liquid evaporating from a filled titer plate 2 becomes to a large extent reduced.

A movable punch 11, which locks the continuous recess of the holding frame 1 ' underneath the titer plate 2, exhibits a recess, in which a liquid-soaked fleece 12 is at that the titer plate 2 facing side. While the liquid from the gutter-like recesses 10 of the holding frame 1 evaporates for ' major into the air volume above the titer plate 2, the space becomes essentially underneath the titer plate 2 by the liquid-soaked fleece 12 at the top of the movable punch 11 moistened.

It is just as more conceivable that a movable punch 11 without recess and therein mounted liquid-soaked fleece becomes 12 used. Such movable punches is then for example resilient to titer plate 2 fastenable in the holding frame 1 the ' press in slightlyable. Thus it is for particular applications possible to lock at the underside of the titer plate 2 located openings by the movable punch 11. By an appropriate choice of the spring force as dense a closure of the underside of the titer plate as possible can become 2 achieved, simultaneous however a damage of the usually sensitive titer plate 2 by to high pressing forces avoided will become.

It is also more conceivable that the movable punches to the temperature control exhibits 11 devices. A direct movable punch 11 located underneath the titer plate 2 or even with it in contact can be favourable due to its size and position for a rapid and precise temperature control of the titer plate 2.

Into the Fig. 4 and 5 is an essentially identical holding frame 1 " shown. Underneath inserted the titer plate 2 a flat recess, in that, is as in Fig. 4 shown, a liquid-soaked fleece 12 mounted is. In addition, the liquid-soaked fleece 12 can instead or additional in a recess of the cover plate 4 ' attached planned for it become. The cover plate 4 ' becomes pressed by means of into the fig not represented screwing, feather/spring or clamping devices on the holding frames 1 ". Between the cover plate 4 ' and the holding frame 1 " mounted seals 5 prevent a gas or a liquid exchange between adjacent titer plates 2 or with the environment.

It is also with in the Fig. 4 and 5 holding frames shown 1 " possible that several titer plates 2 in the holding frame 1 " inserted and from the pressable cover plate 4 ' dense completed to become next to each other to be able.



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 46 224 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
B 01 L 9/00
B 01 L 7/00
C 12 M 1/00

⑳ Aktenzeichen: 100 46 224.3
㉑ Anmeldetag: 19. 9. 2000
㉒ Offenlegungstag: 28. 3. 2002

DE 100 46 224 A 1

㉑ **Anmelder:**

Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE; Institut
für Physikalische Hochtechnologie e.V., 07745 Jena,
DE

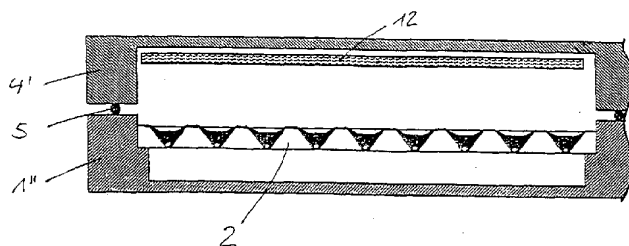
㉒ **Erfinder:**

Deppe, Holger, Dr., 60388 Frankfurt, DE;
Diefenbach, Beate, Dr., 81739 München, DE;
Willems, Andreas, Dr., 63796 Kahl, DE; Wurziger,
Hanns, Dr., 64291 Darmstadt, DE; Groß, Alexander,
64832 Babenhausen, DE; Schlingloff, Gregor, Dr.,
64572 Büttelborn, DE; Schober, Andreas, Dr., 64291
Darmstadt, DE; Tomandl, Dirk, Dr., 64372
Ober-Ramstadt, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ **Inkubationsvorrichtung**

⑤⑦ Eine Vorrichtung für die parallele Inkubation von Lö-
sungen weist einen Halterahmen (1) auf, in den eine oder
mehrere Titerplatten (2) gelegt werden können. Durch
eine anpreßbare Deckplatte (4) wird jede Titerplatte (2) se-
parat verschlossen und dadurch störende Verdunstungs-
effekte und Transportphänomene verhindert. Zwischen
der Deckplatte (4) und dem Halterahmen (1) sind Dichtun-
gen (5) angebracht. Unterhalb der Titerplatten (2) befin-
den sich durchgehende Aussparungen im Halterahmen
(1), die von einer gemeinsamen einteiligen Bodenplatte
(7) mit stempelförmigen Ausformungen (6) verschlossen
werden. Sowohl in der Deckplatte (4), dem Halterahmen
(1) als auch der einteiligen Bodenplatte (7) können Vor-
richtungen zur Temperaturregelung angeordnet sein. Der
Halterahmen (1) weist rinnenförmige Aussparungen zur
Aufnahme von flüssigem Lösungsmittel auf.



DE 100 46 224 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung für die parallele Inkubation von Lösungen.

[0002] Begünstigt durch vielversprechende Entwicklungen und Forschungsergebnisse steigt das Interesse an biologischen, biochemischen und organisch-chemischen Prozessen und Verfahren ständig. Sowohl für aufwendige Forschungsprojekte als auch für die industrielle Herstellung und Analyse von biologischen oder chemischen Substanzen wird eine immer schnellere Bearbeitung einer stetig steigenden Probenanzahl gefordert. Dieser wachsende Bedarf erfordert effiziente und kostengünstige Verfahren, die für möglichst viele Proben parallel durchführbar sind. Gleichzeitig wird versucht, die für das Verfahren notwendige Menge an biologischen und chemischen Substanzen auf ein Minimum zu reduzieren.

[0003] Statt einzelner Reagenzgläser werden mittlerweile üblicherweise viele kleine Reaktionsbehälter matrixförmig angeordnet zu Reaktionseinheiten kombiniert. Eine noch weiter gehende Miniaturisierung der einzelnen Reaktionsbehälter wird dadurch erreicht, daß kleine ausgesparte Hohlräume in einer Platte als Reaktionskavitäten genutzt werden. Solche Titerplatten können beispielsweise aus einer fotostrukturierten Glasplatte, bzw. einer oberflächenbehandelten Kunststoffplatte bestehen. Es sind auch Titerplatten bekannt, bei denen ein aus Silizium gefertigter Chip eine große Anzahl kleiner, regelmäßig angeordneter Kavitäten aufweist. Für manche Anwendungen ist es vorteilhaft, wenn die einzelnen Reaktionskavitäten eine komplexe Formgebung aufweisen. Je nach den charakteristischen Abmessungen der Titerplatte wird diese auch als Mikrotiterplatte oder Nanotiterplatte bezeichnet. Die einzelnen Reaktionskavitäten weisen dabei für Proben nutzbare Volumina im Bereich von Millilitern bis hin zu einigen Mikrolitern auf, bei Nanotiterplatten werden Volumina im Nanoliterbereich erreicht.

[0004] Die auf diese Weise erreichte Miniaturisierung ermöglicht eine zunehmende Parallelisierung einzelner Verfahrensschritte und reduziert gleichzeitig die ständig anfallenden Kosten für die Beschaffung bzw. Entsorgung der dabei verbrauchten chemischen Substanzen und Lösungsmittel.

[0005] Auch bedingt durch den steigenden Probendurchsatz ist eine möglichst umfassende Automatisierung einzelner Verfahrensschritte notwendig. Vor allem ständig wiederkehrende Prozesse, beispielsweise das Befüllen und Entleeren einzelner Reaktionskavitäten, werden üblicherweise vollständig automatisiert durchgeführt. Einzelne Reaktionskavitäten, ganze Titerplatten sowie die im Verfahren benötigten Vorrichtungen und Geräte müssen deshalb auch durch ihre Formgebung eine automatisierte Handhabung der Proben während des Verfahrens ermöglichen.

[0006] Je geringer das nutzbare Volumen einzelner Reaktionskavitäten ist, um so stärker können auftretende Verdunstungseffekte den Verfahrensablauf beeinflussen, bzw. quantitative Analysen verfälschen. Störende Verdunstungseffekte treten insbesondere während der Inkubation von Proben bei erhöhter Temperatur auf. Wird das einzelne Probenvolumen auf wenige Mikroliter und weniger reduziert, so ist eine Inkubation selbst bei niedrigen Temperaturen von etwa 40°C und einer nahezu vollständig gesättigten Wasserdampfatmosfera nicht ohne Flüssigkeitsverlust möglich.

[0007] Es ist bekannt, daß durch eine auf die Titerplatte gelegte Abdeckung auftretende Verdunstungseffekte reduziert werden können. Bei Probenvolumina von einigen Mikrolitern und im verstärkten Maße bei noch geringeren Probenvolumina tritt jedoch ein durch hohe Kapillarkräfte begünstigter Flüssigkeitstransport aus Reaktionskavitäten in

jeweils benachbarte Kavitäten auf, so daß ein dichter Verschuß aller einzelner Reaktionskavitäten nur mit einem unverhältnismäßig hohen apparativen Aufwand erreicht werden kann. Eine auf Abstandshaltern aufliegende Abdeckung kann einen Flüssigkeitsverlust einzelner Probenmengen nicht verhindern. Auch wenn die Inkubation in einer nahezu gesättigten Wasserdampfatmosfera vorgenommen wird, kann durch eine aufgelegte Abdeckung ein Flüssigkeitstransport aus den einzelnen Reaktionskavitäten heraus nicht ausreichend verhindert werden.

[0008] Aufgabe der Erfindung ist es daher, eine Vorrichtung der eingangs genannten Gattung so auszugestalten, daß mit möglichst geringem Fertigungsaufwand Verdunstungseffekte aus einzelnen Reaktionskavitäten heraus verhindert werden. Die Vorrichtung soll auch eine weitgehende Automatisierung der notwendigen Verfahrensschritte ermöglichen.

[0009] Die erfindungsgemäße Lösung dieser Aufgabe beruht auf einer Vorrichtung für die parallele Inkubation von Lösungen mit einem eine Titerplatte aufnehmenden Halterahmen und mit einer die Titerplatte im Halterahmen dicht abschließenden, anpreßbaren Deckplatte.

[0010] Dadurch wird eine die Titerplatte dicht abschließende Abdeckung ermöglicht. Der zusätzliche Anpreßdruck ist notwendig und ausreichend, um ein Entweichen von verdampften Lösungsmittel aus dem durch die Titerplatte, den Halterahmen und die Deckplatte begrenzten Raum zu verhindern. Der Abstand von der Oberseite der Titerplatte zu der auf den Halterahmen angepreßten Deckplatte ist zweckmäßigerweise äußerst gering, ein direkter Kontakt jedoch nicht möglich. Durch die geringe Abmessung des dünnen Luftspalts oberhalb der Titerplatte werden Konvektionsercheinungen nahezu vollständig verhindert. Ohne Konvektion treten aber kaum vor allem dadurch begünstigte Verdunstungseffekte auf. Aus diesem Grunde findet auch kein nennenswerter Flüssigkeitstransport von Probensubstanzen oder Lösungsmitteln aus den einzelnen Reaktionskavitäten statt. Infolge des sehr geringen Luftvolumens oberhalb der Titerplatte stellt sich schon kurz nach dem dichten Abschließen durch die angepreßte Deckplatte ein Gleichgewicht mit einer ausreichend gesättigten Atmosphäre ein. Ein solcher Gleichgewichtszustand hemmt zusätzlich die Verdunstung auch leicht flüchtiger Flüssigkeiten, unabhängig von der vorgegebenen Inkubationstemperatur.

[0011] Vorzugsweise ist vorgesehen, daß der Halterahmen eine den Abmessungen der Titerplatte angepaßte, durchgehende Aussparung unterhalb der Titerplatte aufweist, die durch einen senkrecht zur Ebene der Titerplatte beweglichen Stempel dicht verschließbar ist. Eine wesentliche Voraussetzung für eine effiziente und kostengünstige Durchführung der parallelen Inkubation von biologischen oder chemischen Proben ist ein weitgehende Automatisierung aller einzelner Verfahrensschritte. Es ist deshalb bei einer Titerplatte, bei der die einzelnen Reaktionskavitäten nach unten nur durch einen Siebstrukturboden begrenzt sind, möglich, das Probenmaterial oder das verwendete Lösungsmittel nach unten abzusaugen. Durch die entsprechend angepaßte Aussparung im Halterahmen kann eine eingelegte Titerplatte von oben befüllt und nach unten entleert werden, ohne daß die Titerplatte bewegt oder aus dem Halterahmen entfernt werden muß.

[0012] Neben der eigentlichen Inkubation können so auch daran anschließende Verfahrensschritte wie beispielsweise quantitative Analysen vollständig automatisiert durchgeführt werden. Da wegen des geringen Probenvolumens in den einzelnen Reaktionskavitäten bereits geringste Störeinflüsse das Ergebnis empfindlich verfälschen könnten ist es besonders vorteilhaft, daß dabei jeder unnötige Kontakt mit

der Titerplatte vermieden wird.

[0013] Während der Inkubation wird der bewegliche Stempel dicht unterhalb der Titerplatte angebracht. In gleicher Weise wie die Deckplatte reduziert der bewegliche Stempel das abgeschlossene Luftvolumen unterhalb der Titerplatte und verhindert dadurch Verdunstungseffekte sowie Transportphänomene der abgefüllten Probensubstanzen und des Lösungsmittels.

[0014] Der Stempel kann automatisiert an die dafür vorgesehene Position bewegt und wieder entfernt werden. Der ganze Halterahmen mit den eingelegten Titerplatten kann entnommen und in anderen Laborgeräten weiterverwendet werden.

[0015] Eine Ausführung des Erfindungsgedankens zufolge ist vorgesehen, daß die Deckplatte durch Schraub-, Feder- oder Spannvorrichtungen dicht auf den Halterahmen anpreßbar ist.

[0016] In Abhängigkeit von den jeweiligen Eigenschaften der Probe und des verwendeten Lösungsmittels kann der mindestens notwendige Anpreßdruck der Deckplatte variieren. Gleichzeitig ist jedoch für eine automatisierte Handhabung der Vorrichtung ein einfach und schnell lösbarer Verschlussmechanismus vorteilhaft. Vor allem durch eine Verschraubung der Deckplatte mit dem Halterahmen wird die Titerplatte auch während einer lang andauernden Inkubation bei stark erhöhter Temperatur ausreichend dicht abgeschlossen.

[0017] Gemäß einer vorteilhaften Ausgestaltung des Erfindungsgedankens ist vorgesehen, daß der Halterahmen Vorrichtungen zur Temperaturregelung aufweist. Viele biologische oder chemische Prozesse werden von der Umgebungstemperatur beeinflusst. Eine kontrollierte und reproduzierbare Inkubation der Proben ist deshalb oftmals nur möglich, wenn die Temperatur der Titerplatte vorgegeben werden kann. Wird eine nicht temperierte Vorrichtung zur Inkubation in einem Inkubator mit bereits erhöhter Temperatur eingebracht, so dauert es je nach Temperaturdifferenz entsprechend lange, bis sich ein Gleichgewichtszustand eingestellt hat. Bereits geringe Temperaturgradienten innerhalb einer Titerplatte begünstigen aber Verdunstungseffekte sowie Transportphänomene und führen zu einer wechselseitigen Beeinflussung benachbarter Reaktionskavitäten.

[0018] Durch im Halterahmen befindliche Vorrichtungen zur Temperaturregelung kann eine gleichmäßige und konstante Temperatur der direkt aufliegenden Titerplatte gewährleistet werden. Erzwungene Temperaturänderungen, wie sie beispielsweise zu Beginn und am Ende einer Inkubation auftreten, können dadurch wesentlich schneller und kontrollierter erreicht werden.

[0019] Vorzugsweise ist vorgesehen, daß die Deckplatte Vorrichtungen zur Temperaturregelung aufweist. Die Temperatur der Titerplatte kann auch über eine beheizbare Deckplatte geregelt werden. Es ist auch möglich, durch eine Erhöhung der Temperatur der Deckplatte eine Kondensation von Probenmaterial und Lösungsmittel an der Unterseite der Deckplatte zu unterdrücken. Dadurch wird insbesondere verhindert, daß verdampftes Lösungsmittel sich an der Unterseite der Deckplatte niederschlägt und einzelne Tropfen dann unkontrolliert auf die Titerplatte fallen.

[0020] Wenn eine im wesentlichen durchsichtige Deckplatte verwendet wird, kann durch eine entsprechend vorgegebene Temperatur der Deckplatte ein Beschlagen der Deckplatte verhindert werden, so daß die einzelnen Reaktionskavitäten der Titerplatte jederzeit frei einsehbar sind. Dadurch sind beispielsweise optische Analyseverfahren während einer Inkubation ohne die vorherige Abnahme der Deckplatte möglich.

[0021] Vorzugsweise ist vorgesehen, daß der Halterahmen

neben der Titerplatte rinnenartige Aussparungen zur Aufnahme von flüssigem Lösungsmittel aufweist. Nach dem Befüllen einer Titerplatte mit Probenmaterial und Lösungsmittel verdampft eine gewisse Flüssigkeitsmenge, so daß sich ein Gleichgewicht mit der dann ausreichend gesättigten Atmosphäre direkt oberhalb der Titerplatte einstellt. Auch wenn wegen des geringen Luftvolumens oberhalb der Titerplatte nur geringe Flüssigkeitsmengen verdampfen, so kann dies doch wegen des ebenfalls sehr geringen Fassungsvermögens einzelner Reaktionskavitäten quantitative Auswertungen stark beeinträchtigen oder gar unmöglich machen. Wird jedoch vor dem Einlegen oder Befüllen der Titerplatten flüssiges Lösungsmittel in die rinnenartigen Aussparungen gefüllt, so trägt diese Flüssigkeitsmenge anteilig gleichermaßen zur Verdunstung bei. Die Abmessungen der rinnenartigen Aussparungen können so gewählt werden, daß die für eine gesättigte Atmosphäre notwendige Flüssigkeit ganz überwiegend aus den rinnenartigen Aussparungen heraus verdunstet. Verdunstungseffekte aus einzelnen Reaktionskavitäten der Titerplatte heraus können dadurch zusätzlich reduziert, bzw. nahezu vollständig verhindert werden.

[0022] Einer Ausgestaltung des Erfindungsgedankens zufolge ist vorgesehen, daß die Deckplatte oberhalb der Titerplatte Aussparungen zur Aufnahme von Lösungsmitteln aufweist. In einer solchen Aussparung kann beispielsweise ein mit Lösungsmittel getränktes Vlies angebracht werden. Auf diese Weise steht ein relativ großer Vorrat an Lösungsmittel innerhalb des geringen abgeschlossenen Luftvolumens zur Verfügung. Durch die Oberflächenstruktur des Vlieses wird ein Verdunsten der darin befindlichen Flüssigkeit gefördert. Gleichzeitig wird ein ungewolltes Herabtropfen auf die Titerplatte verhindert.

[0023] Vorteilhafterweise ist vorgesehen, daß mehrere Titerplatten nebeneinander in den Halterahmen einlegbar und von einer anpreßbaren Deckplatte dicht abschließbar sind. Aufgrund der geringen Abmessungen einzelner Reaktionskavitäten können schon auf einer kleinen Titerplatte relativ viele Reaktionskavitäten angeordnet sein. Der Fertigungsaufwand und die Herstellungskosten steigen mit zunehmender Größe der Titerplatte stark an. Es ist deshalb prinzipiell vorteilhaft, statt einer einzigen, möglichst großen Titerplatte mehrere kleine und besser handhabbare Titerplatten gleichzeitig zu verwenden. Auf diese Weise kann mit nur wenig erhöhtem Aufwand eine sehr große Anzahl einzelner Reaktionskavitäten parallel verwendet werden.

[0024] Die auf den Halterahmen gepreßte gemeinsame Deckplatte schließt jede Titerplatte einzeln ein. Ein Flüssigkeits- oder Gasaustausch zwischen benachbarten Titerplatten ist nicht möglich. Bei mehreren kleinen Titerplatten ist das segmentweise unterteilte Luftvolumen oberhalb jeder Titerplatte entsprechend gering, so daß nur wenig Flüssigkeit verdunsten kann.

[0025] Gemäß einer vorteilhaften Ausführung des Erfindungsgedankens ist vorgesehen, daß die jeweils einer Titerplatte zugeordneten beweglichen Stempel als stempelförmige Ausformungen einer gemeinsamen Bodenplatte ausgeführt sind. Die durchgehenden Aussparungen des Halterahmens unterhalb jeder Titerplatte können so einfach und vollständig automatisierbar freigegeben und wieder verschlossen werden. Aufwendige Vorrichtungen zur kontrollierten Ausrichtung und Bewegung einzelner Stempel sind dadurch überflüssig. Der jeweilige Hub ist allen Stempeln gemeinsam, so daß jede Titerplatte im wesentlichen identische Umgebungsbedingungen während der Inkubation hat.

[0026] Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen des Erfindungsgedankens sind Gegenstand weiterer Unteransprüche.

[0027] Nachfolgend werden Ausführungsbeispiele der Erfindung näher erläutert, die in der Zeichnung dargestellt

sind.

[0028] Es zeigt:

[0029] **Fig. 1** einen Schnitt durch einen mehrere Titerplatten aufnehmenden Halterahmen,

[0030] **Fig. 2** einen Schnitt durch einen ähnlich ausgeführten Halterahmen mit einer daran befestigten Deckplatte,

[0031] **Fig. 3** einen Schnitt durch einen Halterahmen mit mehreren Aussparungen zur Aufnahme von Flüssigkeiten,

[0032] **Fig. 4** einen Schnitt durch einen Halterahmen, bei dem ein mit Lösungsmittel getränktes Vlies in einer Aussparung unterhalb der Titerplatte angebracht ist

[0033] **Fig. 5** den in **Fig. 4** gezeigten Halterahmen, wobei das mit Flüssigkeit getränkte Vlies in einer Aussparung an der Unterseite der Deckplatte befestigt ist.

[0034] Die in den **Fig. 1** und **2** dargestellte Vorrichtung für die parallele Inkubation von Lösungen weist mehrere in einen Halterahmen **1** eingelegte Titerplatten **2** auf. Jede Titerplatte **2** liegt dabei auf seitlichen Vorsprüngen **3** des Halterahmens **1** auf. Jede Titerplatte **2** ist dabei einzeln an ihren Seitenflächen vollständig vom Halterahmen **1** umgeben. Die Oberseite der Titerplatten **2** befindet sich etwas unterhalb der Oberkante des Halterahmens **1**. Von oben wird eine durchgehende Deckplatte **4** auf den Halterahmen **1** gepreßt, so daß jede Titerplatte **2** separat eingeschlossen wird. Zwischen dem Halterahmen **1** und der Deckplatte **4** sind mehrere Dichtungen **5** angebracht. Dadurch wird schon bei verhältnismäßig geringem Anpreßdruck der Deckplatte **4** auf den Halterahmen **1** eine ausreichende Abdichtung der einzelnen Titerplatten **2** erreicht. Zusätzlich werden Beschädigungen der Deckplatte **4** durch einen direkten Kontakt mit dem Halterahmen **1** vermieden.

[0035] Unterhalb jeder Titerplatte **2** befinden sich durchgehende Aussparungen im Halterahmen **1**. Diese werden durch stempelförmige Ausformungen **6** einer durchgehenden, einteiligen Bodenplatte **7** verschlossen. Zwischen dem Halterahmen **1** und den stempelförmigen Ausformungen **6** der einteiligen Bodenplatte **7** sind ebenfalls Dichtungen **5** angebracht. Das eine Titerplatte **2** umgebende Luftvolumen oberhalb und unterhalb der Titerplatte **2** kann so auf ein Minimum reduziert und dicht abgeschlossen werden.

[0036] Die Deckplatte **4**, der Halterahmen **1** und die einteilige Bodenplatte **7** werden mit durchgehenden Schraubverbindungen **8** zusammengepreßt. Dies kann in einfacher Weise beispielsweise durch einen Gewindestab und von beiden Seiten aufgeschraubte Flügelschrauben erreicht werden. Der Abstand der durchgehenden Schraubverbindungen **8** voneinander kann an den für die ausreichende Abdichtung mindestens notwendigen Anpreßdruck der Deckplatte **4** auf den Halterahmen **1** angepaßt werden. In einer einfachen Ausführung reicht es aus, wenn wie in der **Fig. 1** dargestellt, an den Ecken jeder Titerplatte **2** jeweils eine durchgehende Schraubverbindung **8** vorgesehen ist.

[0037] Die einteilige Bodenplatte **7** kann aus formstabilem Material hergestellt werden, so daß deren Befestigung am Halterahmen **1** nur wenig Aufwand erfordert. In **Fig. 2** ist ein deshalb leicht abgewandeltes Ausführungsbeispiel der in **Fig. 1** dargestellten Vorrichtung gezeigt, bei der nur an den Außenseiten des Halterahmens **1** mehrere durchgehende Schraubverbindungen **8** vorgesehen sind. Die Deckplatte **4** kann zusätzlich mit einseitigen Schraubverbindungen **9** auf den Halterahmen **1** angepreßt werden. Statt einer einteiligen Bodenplatte **7** mit stempelförmigen Ausformungen **6** ist auch die Verwendung von mehreren Stempeln denkbar, die auf einer gemeinsamen Bodenplatte **7** angebracht sind.

[0038] Der in der **Fig. 3** gezeigte Halterahmen **1'** weist rinnenartige Aussparungen **10** auf, die die eingelegte Titerplatte **2** umgebend angeordnet sind. Das Fassungsvermögen

der rinnenartigen Aussparungen **10** ist dabei so bemessen, daß der Anteil der aus einer gefüllten Titerplatte **2** verdunstenden Flüssigkeit weitgehend reduziert wird.

[0039] Ein beweglicher Stempel **11**, der die durchgehende Aussparung des Halterahmens **1'** unterhalb der Titerplatte **2** verschließt, weist an der der Titerplatte **2** zugewandten Seite eine Aussparung auf, in der sich ein flüssigkeitsgetränktes Vlies **12** befindet. Während die Flüssigkeit aus den rinnenartigen Aussparungen **10** des Halterahmens **1'** hauptsächlich in das Luftvolumen oberhalb der Titerplatte **2** verdunstet, wird der Raum unterhalb der Titerplatte **2** im wesentlichen durch das flüssigkeitsgetränkte Vlies **12** an der Oberseite des beweglichen Stempels **11** befeuchtet.

[0040] Es ist ebenso denkbar, daß ein beweglicher Stempel **11** ohne Aussparung und darin angebrachtes flüssigkeitsgetränktes Vlies **12** verwendet wird. Ein solcher beweglicher Stempel ist dann beispielsweise federnd an die in dem Halterahmen **1'** befestigbare Titerplatte **2** andrückbar. Dadurch ist es für spezielle Anwendungen möglich, an der Unterseite der Titerplatte **2** befindliche Öffnungen durch den beweglichen Stempel **11** zu verschließen. Durch eine geeignete Wahl der Federkraft kann ein möglichst dichter Verschluss der Unterseite der Titerplatte **2** erreicht werden, gleichzeitig wird jedoch eine Beschädigung der üblicherweise empfindlichen Titerplatte **2** durch zu hohe Andruckkräfte vermieden werden.

[0041] Es ist auch denkbar, daß der bewegliche Stempel **11** Vorrichtungen zur Temperaturregelung aufweist. Ein direkt unterhalb der Titerplatte **2** oder sogar mit ihr in Kontakt befindlicher beweglicher Stempel **11** kann aufgrund seiner Größe und Position vorteilhaft für eine schnelle und präzise Temperatursteuerung der Titerplatte **2** sein.

[0042] In den **Fig. 4** und **5** ist ein im wesentlichen identischer Halterahmen **1"** gezeigt. Unterhalb der eingelegten Titerplatte **2** befindet sich eine flache Aussparung, in der, wie in **Fig. 4** gezeigt, ein flüssigkeitsgetränktes Vlies **12** angebracht ist. Das flüssigkeitsgetränkte Vlies **12** kann aber auch stattdessen oder zusätzlich in einer dafür vorgesehenen Aussparung der Deckplatte **4'** befestigt werden. Die Deckplatte **4'** wird mittels nicht in den **Figur** dargestellten Schraub-, Feder- oder Spannvorrichtungen auf den Halterahmen **1"** gepreßt. Zwischen der Deckplatte **4'** und dem Halterahmen **1"** angebrachte Dichtungen **5** verhindern einen Gas- oder Flüssigkeitsaustausch zwischen benachbarten Titerplatten **2** oder mit der Umgebung.

[0043] Es ist auch bei dem in den **Fig. 4** und **5** gezeigten Halterahmen **1"** möglich, daß mehrere Titerplatten **2** nebeneinander in den Halterahmen **1"** eingelegt und von der anpreßbaren Deckplatte **4'** dicht abgeschlossen werden können.

Patentansprüche

1. Vorrichtung für die parallele Inkubation von Lösungen mit einem eine Titerplatte (**2**) aufnehmenden Halterahmen (**1**, **1'**, **1"**) und mit einer die Titerplatte (**2**) im Halterahmen (**1**, **1'**, **1"**) dicht abschließenden, anpreßbaren Deckplatte (**4**, **4'**).
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Halterahmen (**1**, **1'**) eine den Abmessungen der Titerplatte (**2**) angepaßte durchgehende Aussparung unterhalb der Titerplatte (**2**) aufweist, die durch einen senkrecht zur Ebene der Titerplatte (**2**) beweglichen Stempel (**11**) dicht verschließbar ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der bewegliche Stempel (**11**) federnd an die in dem Halterahmen (**1**, **1'**) befestigbare Titerplatte (**2**) andrückbar ist.

4. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckplatte (**4**, **4'**) durch Schraub-, Feder- oder Spannvorrichtungen dicht auf den Halterahmen (**1**, **1'**, **1''**) anpreßbar ist.
5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem Halterahmen (**1**, **1'**, **1''**) und der Deckplatte (**4**, **4'**) Dichtungen (**5**) anbringbar sind.
6. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem Halterahmen (**1**, **1'**) und dem beweglichen Stempel (**11**) Dichtungen (**5**) anbringbar sind.
7. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Halterahmen (**1**, **1'**, **1''**) Vorrichtungen zur Temperaturregelung aufweist.
8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der bewegliche Stempel (**11**) Vorrichtungen zur Temperaturregelung aufweist.
9. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckplatte (**4**, **4'**) Vorrichtungen zur Temperaturregelung aufweist.
10. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Halterahmen (**1'**) neben der Titerplatte (**2**) rinnenartige Aussparungen (**10**) zur Aufnahme von flüssigem Lösungsmittel aufweist.
11. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckplatte (**4'**) oberhalb der Titerplatte (**2**) Aussparungen zur Aufnahme von Lösungsmittel aufweist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Halterahmen (**1''**) unterhalb der Titerplatte (**2**) Aussparungen zur Aufnahme von Lösungsmittel aufweist.
13. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der bewegliche Stempel (**11**) an der der Titerplatte (**2**) zugewandten Seite eine Aussparung zur Aufnahme von Lösungsmittel aufweist.
14. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Titerplatten (**2**) nebeneinander in den Halterahmen (**1**, **1'**, **1''**) einlegbar und von der anpreßbaren Deckplatte (**4**, **4'**) dicht abschließbar sind.
15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere bewegliche Stempel (**11**) auf einer gemeinsamen Bodenplatte (**7**) angebracht sind.
16. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere bewegliche Stempel (**11**) als stempelförmige Ausformungen (**6**) einer gemeinsamen Bodenplatte (**7**) ausgeführt sind.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

50

55

60

65

- Leerseite -

Fig. 1

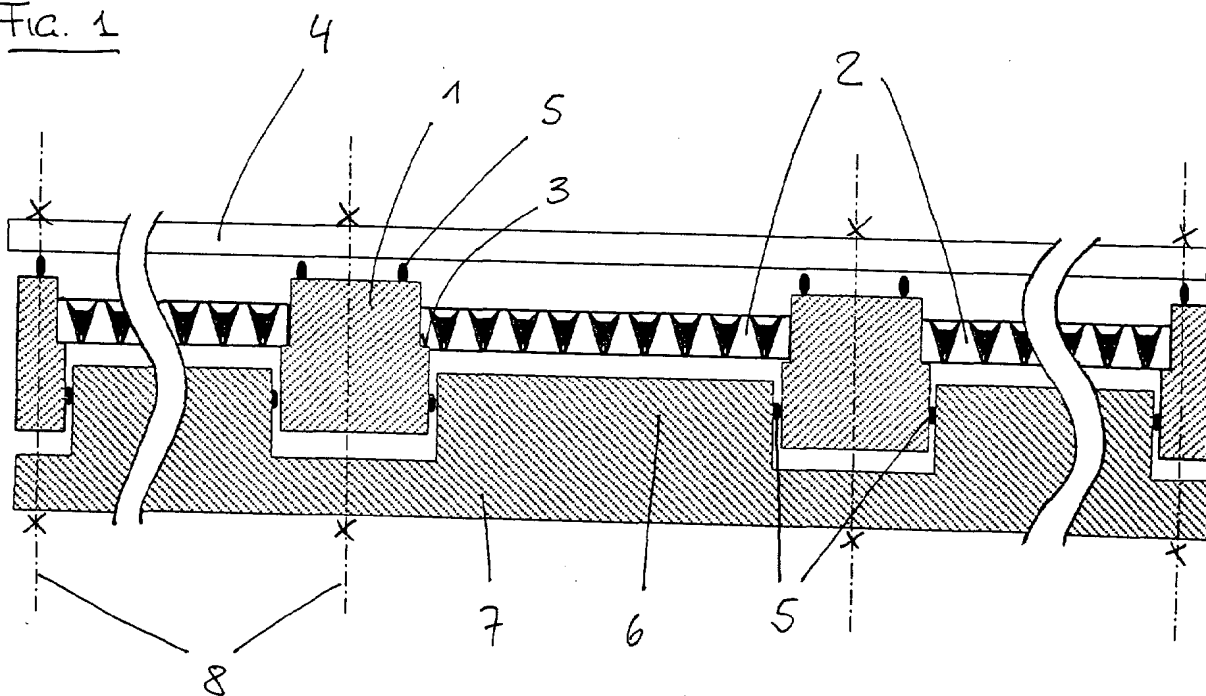


Fig. 2

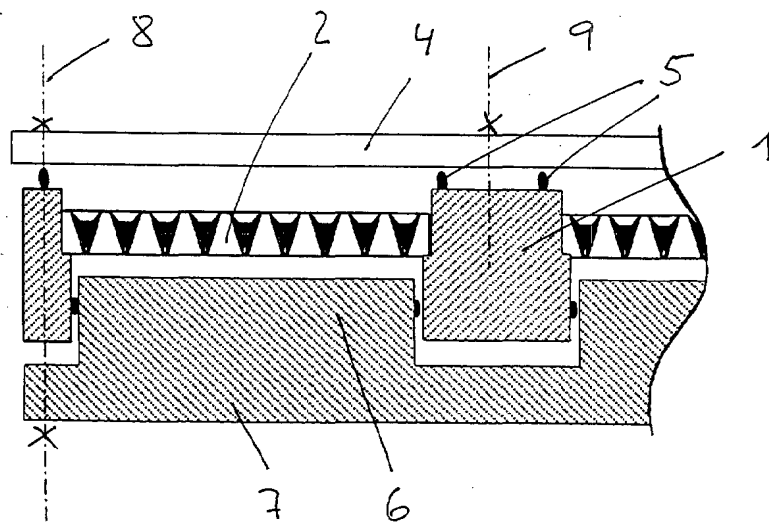


FIG. 3

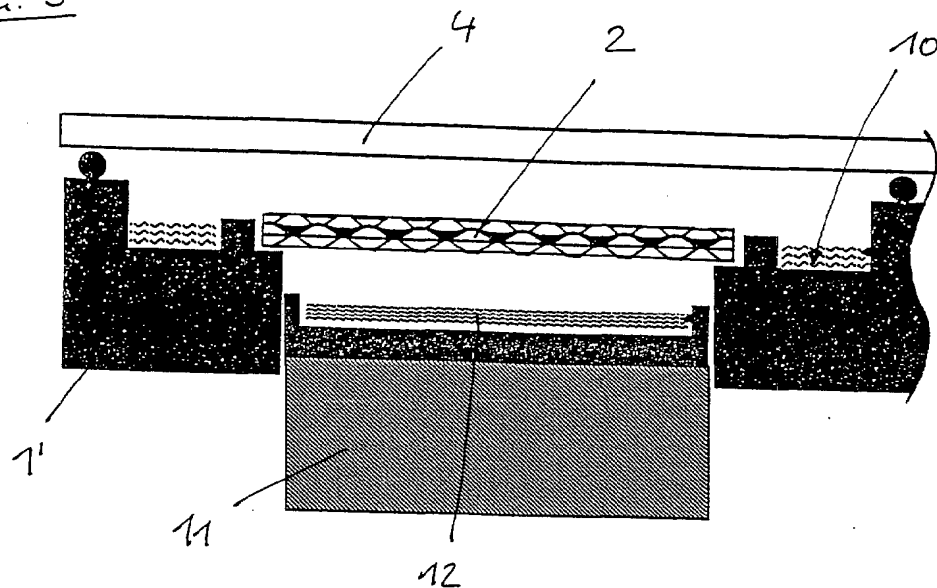


FIG. 4

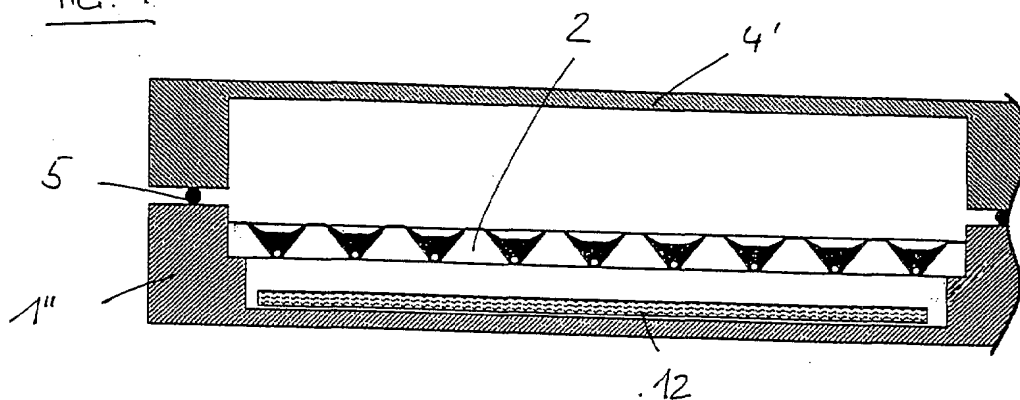


FIG. 5

